

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

## ДИНАМИКА ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ У КРЫС С ИНТАКТНЫМ И ИЗМЕНЁННЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ

КОРЕНЕВСКАЯ Н.А.\*, ГОРОДЕЦКАЯ И.В.\*\*\*, ЕВДОКИМОВА О.В.\*\*\*, ГУСАКОВА Е.А.\*\*\*\*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра терапевтической стоматологии,\*

кафедра нормальной физиологии,\*\*

кафедра патологической физиологии,\*\*\*

кафедра общей физической и коллоидной химии\*\*\*\*

**Резюме.** В опытах на 282 взрослых крысах-самцах линии Вистар установлено, что скученное содержание животных по 18 особей в клетках размером 20×30×40 см в течение 2 месяцев сопровождается прогрессирующим снижением концентрации в крови общих (о.) и свободных (св.)  $T_3$  и  $T_4$  и адекватным возрастанием уровня ТТГ. После трех месяцев содержание  $T_3$  о. и св. остается таким же, а  $T_4$  о. и св. – уменьшается далее на фоне отсутствия повышения ТТГ. Гипотиреоз (внутрижелудочное введение 1,2 мг/100 г массы мерказолила в течение 14 дней, затем в половинной дозе) способствует более быстрому развитию при стрессе дисрегуляционного процесса в механизме, контролирующем концентрацию в крови тиреоидных гормонов, что приводит к большему снижению их уровня. Близкие к физиологическим дозы тироксина (3-5 мкг/кг массы в течение 28 дней, затем в половинной дозе) обеспечивают сохранение в условиях стресса механизма обратной связи, что обуславливает большее содержание тиреоидных гормонов в крови.

**Ключевые слова:** гипотизарно-тиреоидная система, хронический стресс.

**Abstract.** In experiments on 282 adult male Wistar rats it has been determined that keeping 18 animals in every cage of the size 20×30×40 cm during 2 months results in progressive decreasing of the concentration in blood of total and free thyroxine and triiodothyronine fractions and adequate thyroid-stimulating hormone level increasing. After 3 months total and free  $T_3$  content does not change, and total and free  $T_4$  content decreases further in the absence of thyroid-stimulating hormone concentration increase. Hypothyroidism (intra-gastral 1,2 mg/100 g body weight mercapozolil introduction during 14 days, then in half dose) contributes to a more rapid development under stress of dysregulation process in the mechanism controlling thyroid hormones blood concentration, that leads to a greater reduction of their level. Thyroxine doses similar to physiological ones (3,0-5,0 mkg/kg body weight during 28 days, then in half dose) provide for conservation of feedback mechanism under stress, that causes greater content of thyroid hormones in blood.

Тиреоидные гормоны играют важную роль в ответной реакции организма при остром стрессе. Это связано с опосре-

дованной их геномным [1, 2] и негеномным [3] действием стимуляцией стресс-лимитирующих механизмов: локальных (простагландинной [4, 5], аденозинергической [6], антиоксидантной [7, 8, 9] систем, белков теплового шока [10, 11]) и центральных (ГАМК-[12], опиоид-[13], дофамин-[14], серотонин-[15] ергических систем). Показано активирующее вли-

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапевтической стоматологии. Тел: моб. 8 (029) 511-21-43 – Кореневская Н.А.

яние тиреоидных гормонов и на NO-систему [16], которая ограничивает интенсивность стресс-реакции, воздействуя как на ее центральные, так и на периферические звенья [17]. В реальных условиях на организм оказывается хроническое стрессовое воздействие, сопровождающееся, как правило, снижением концентрации йодтиронинов в крови [18, 19].

Вызванные воздействием стрессоров изменения могут быть подразделены на неспецифические, т.е. стрессорные, и специфические, зависящие от природы стрессора. Так, при температурных воздействиях, помимо неспецифической стрессорной, развивается терморегуляторная реакция. Поэтому изменения уровня ТГ в крови в таких условиях связаны и с потребностями терморегуляции. Так, при тепловом стрессе содержание ТГ, как правило, уменьшается (при воздействии температуры 40-42°C в течение 2 часов концентрация тироксина (Т4) в крови снижалась на 9%, трийодтиронина (Т3) на 11% [Глинник С.В. и соавт., 2007]; при воздействии температуры 35-36°C в течение 28 дней также падала концентрация и Т4, и Т3 [Vezyraki P., Kalfakakou V., Evangelou A., 2000]), тогда как при холодном стрессе – повышается (при воздействии температуры 4°C в течение 3 часов на протяжении 20 дней уровень Т4 увеличивался на 56%, Т3 на 15% [Яковенкова Л.А., 2009]; при воздействии температуры 4°C в течение 28 дней также возрастала концентрация и Т3 и Т4 [Vezyraki P., Kalfakakou V., Evangelou A., 2000]). В то же время, другие авторы находили противоположные изменения [при тепловом стрессе (воздействие водной среды с температурой 45°C до достижения у животного ректальной температуры 43,5°C) содержание Т4 и Т3 возрастало: Т4 - на 79%, Т3 - на 23% [Пахомова Ю.В. и соавт., 2006]; при холодном стрессе (воздействие температуры -10°C длительное время) концентрация Т4 уменьшалась, хотя содержание ТГ в ткани щитовидной железы и соотношение Т3/Т4 были повышенными [Гормоны щитовидной железы, 2011]] либо вовсе не обнаруживали таковых (при воздействии температуры 4°C в течение 1 часа не изменялась концентрация ни Т4, ни Т3 [Яковенкова Л.А., 2009]). При остром воз-

действии стрессоров уровень ТГ либо не изменялся (интенсивная физическая нагрузка (плавание до отказа в пластиковой емкости диаметром 40 см глубиной 19 см при температуре воды 20°C), несмотря на повышение содержания тиреотропного гормона (ТТГ) на 284% [Джазаэрли М.С., Давыдов В.В., 2006]), либо падал (при иммобилизации в течение 3 часов Т4 - на 24%, Т3 - на 53% на фоне возрастания содержания ТТГ на 94% и снижения отношения Т3/Т4 на 43% [Киричук В.Ф., Цымбал А.А., 2009]; при иммобилизации в течение 6 часов Т4 - на 62%, Т3 - на 46% [Божко А.П., Солодков А.П., 1990]; при офтальмохирургическом стрессе (эксимерлазерная абляция стромы роговицы в течение 15 секунд на глубину до 25 мкм) Т4 - на 8%, Т3 - на 43%, соотношение Т3/Т4 - на 53% [Щуко А.Г. и соавт., 2001]), либо возрастал (в начальный период подъема на высоту - общие Т4 и Т3, ТТГ, свободный Т4, в то же время свободный Т3 не изменялся [Mordes J.B. at al., 1983], а скорость деградации Т4 в этих условиях увеличивалась [Moncloa F. at al., 1966; Surks M.I., Beckwith H.J., Chidsey C.A., 1967]). В динамике острого болевого стресса обнаружены фазные изменения концентрации ТГ в крови – в начальный период возрастал уровень и Т4, и Т3, в последующем уровень Т4 снижался до исходного значения, а Т3 оставался повышенным [Белякова Е.И., Менджерицкий А.М., 2005].

При хроническом воздействии стрессоров тиреоидная функция, как правило, угнетается. Однако ряд исследователей отмечают увеличение концентрации ТГ в крови (при непрерывном воздействии света Т4 - на 20% [Singh D.V., Turner C.W., 1969], при тяжелом физическом труде на обогатительных фабриках, предприятиях и солеотвалах в течение 14,17±2,08 лет Т4 - на 15%, Т3 - на 9% при уменьшении уровня ТТГ - на 12% и отношения Т3/Т4 - на 43%; при труде в подземных условиях калийных рудников в течение 14,64±1,08 лет Т4, Т3, Т3/Т4 и ТТГ - на 10%, 16%, 7%, 5%, соответственно, так же, как и содержание тиролиберина и сывороточного тироглобулина [Радкевич Ж.И. и соавт., 2011]. При ежедневном 20-минутном электрокожном раздражении в сочетании с прерывистым шу-

мом и светом в течение 4 недель концентрация ТГ в крови сохранялась на уровне контрольных значений, в то же время общее содержание йодида, белковосвязанной и свободной фракций йодида в щитовидной железе повышалось, а масса щитовидной железы снижалась - на 18%, как и концентрация белка в ее цитозольной фракции - на 15% [Надольник Л.И., 2010]. В ряде случаев хронических стрессовых воздействий содержание Т4 и Т3 в крови изменялось разнонаправленно (при участии в боевых действиях уровень Т4 уменьшался, а Т3 увеличивался [Karlovich D. et al., 2004]; при 24-часовом голодании наблюдался противоположный эффект (и в крови, и в ткани печени) [Reyns G.E. et al., 2002]). В большинстве же экспериментов по исследованию влияния хронического стресса на тиреоидную функцию наблюдалось, как уже указывалось, снижение содержания ТГ в крови: при иммобилизации на 3 часа в течение 5 дней [Гордецкая И.В., Кореневская Н.А., 2010], воздействии температуры 35-36°C в течение 28 дней [Vezyraki P., Kalfakakou V., Evangelou A., 2000], ежедневном электрокожном раздражении в течение 14 дней (foot-shock stress) на фоне постоянных значений mRNA TRH в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [Helmreich D.L., 2005], длительном действии тока 40,2 миллиампер [Servatius R.J. et al., 2000], хронической электрической стимуляции во время беременности (в то же время у потомства содержание Т4 увеличивалось, Т3 - падало, что указывает на снижение метаболизма гормонов щитовидной железы) [Aliev G., Rzaeva L.V., Rybakova O.I., 1987]. При длительном действии высоты снижалось содержание ТТГ и Т4 при увеличении свободных фракций Т4 и Т3 [Ramirez G. et al., 1995] и нормальном TSH ответе на TRH и уменьшении йодиназной активности в щитовидной железе и образования Т4 [Mulvey P.F., Macaione J.M.R., 1969; Surks M.I., 1966; Surks M.I., 1969]. При хроническом иммобилизационном стрессе в крови падало содержание Т4 и, особенно Т3, что нарушало иммунный ответ у стрессированных мышей [18, 19]. При истощающем хроническом стрессе (нагрузка растяжением по Селье) наблюдалась блокада секреторной функции щитовидной

железы [Надольник Л.И., Емельянов Н.В., Виноградов В.В., 2000]. В динамике хронического стресса, как и острого, выявлены фазные изменения содержания ТГ в крови. Так, при внутреннем и внешнем облучении в диапазоне от 2 до 500 мГр после 1,5 месяцев воздействия концентрация Т4 и Т3 возрастала, тогда как после 12 месяцев уровень Т4 уменьшался [Alesina M.Yu., 1999]. В этих условиях наблюдалось усиление процессов периферического превращения Т4 в Т3. Голышко П.В. и Виноградовым В.В. (2008) было установлено фазовое влияние длительного иммобилизационного стресса на уровень Т4 в плазме крови и ультраструктуру щитовидной железы: показано повышение секреторной активности тиреоцитов в фазу тревоги (1-6 часов опыта) и ее снижение в фазу резистентности (12-24 часа опыта) и фазу истощения (48-72 часа опыта). При дозированном же периодическом стрессе (барокамерная гипоксия) [Голышко П.В., Виноградов В.В., 2008], напротив, наблюдалась гипертрофия фолликулярного эпителия клеток тиреоидного остатка после субтотальной струмэктомии. Это свидетельствует о том, что умеренный стресс вызывает возбуждение функциональной активности в тиреоидном остатке.

Таким образом, как острое, так и хроническое воздействие стрессоров вызывает изменение тиреоидной функции на различных уровнях – процессов синтеза гормонов в железе, их транспорта, взаимодействия с органами-мишенями, метаболизма на периферии и экскреции. Начальный период стресс-реакции, как правило, характеризуется стимуляцией тиреоидной функции. По мере увеличения продолжительности стрессового воздействия развивается функциональная недостаточность щитовидной железы (стрессорный гипотиреоз).

Это обусловлено подавлением секреции тиреотропного гормона (ТТГ) под влиянием повышенного уровня адренокортикотропного гормона [20] и кортикотропин-релизинг-гормона [21] и тиротропин-релизинг-гормона [21]. Однако динамика указанных изменений при длительном действии стрессоров и особенности

их развития в зависимости от уровня тиреоидных гормонов в крови не установлены.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать ответную реакцию гипофизарно-тиреоидной системы в динамике хронического стрессового воздействия и выяснить влияние на неё изменения тиреоидного статуса.

### Методы

Работа выполнена на 282 крысах-самцах линии Вистар массой 220-250 г. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Крысы были разделены на 19 групп: интактные; 3 группы контрольных - получавших крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных - подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы гипотиреоидных - получавших мерказолил в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных гипотиреоидных - получавших мерказолил и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы получавших тироксин в течение 1, 2 и 3 месяцев и 3 группы получавших тироксин и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев.

Хронический стресс вызывали путем скученного содержания животных (по 18 особей в клетках размером 20×30×40 см).

Тиреоидный статус изменяли путем, с одной стороны, снижения уровня йодтиронинов в крови в результате введения мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней), а с другой - его повышения до верхних границ физиологических колебаний посредством введения L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в малых дозах (от 3,0 до 5,0 мкг на кг массы тела в течение 28 дней). Затем до окончания эксперимента указанные препараты вводили в половинной дозе. Введение осуществляли внутривентрикулярно в 1% крахмальном клейстере с помощью специального зонда. Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения контрольные крысы, так же, как и подвергнутые затем стрессу без применения пре-

паратов, получали крахмальный клейстер тем же образом и в течение такого же срока.

Интактные крысы и крысы, получавшие крахмальный клейстер, содержались по 6 особей в клетках. Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом.

Концентрацию ТТГ, общих трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ), а также их свободных фракций ( $T_3$  св и  $T_4$  св) в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов – ИРМА-ТТГ-СТ, РИА- $T_3$ -СТ, РИА- $T_4$ -СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company). Для этих исследований отбирали по 6 крыс из каждой группы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием модулей Основные статистики и таблицы, Непараметрические статистики, Дисперсионный анализ (ANOVA). Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk's test) было установлено, что он отличался от нормального, при межгрупповом сравнении использовали однофакторный дисперсионный анализ – медианный тест и метод ANOVA Kruskal-Wallis, при попарном – непараметрический метод (Mann-Whitney U test). Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) - интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)) с указанием доверительного интервала. Статистически достоверными считали различия при  $P < 0,05$ .

### Результаты

У интактных животных концентрация  $T_3$  составила 2,615 (2,524; 2,654) нмоль/л,  $T_4$  90,111 (83,579; 97,362) нмоль/л,  $T_3$  св 5,459 (5,306; 5,575) пмоль/л,  $T_4$  св 21,790 (21,078; 22,479) пмоль/л (рис. 1), ТТГ 0,239 (0,224; 0,258) мМЕ/л.

У крыс, получавших крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев, уровень указанных гормонов достоверно достоверно не изменялся.

Стрессовое воздействие продолжительностью 1 месяц сопровождалось снижением уровня  $T_3$  на 46%,  $T_4$  на 27%,  $T_3$  св на 25%,  $T_4$  св на 27%. Концентрация ТТГ, напротив, возрастала на 172% (табл. 1).

После 2 месяцев скученного содержания животных концентрация в крови  $T_3$ ,  $T_4$  и  $T_3$  св была такой же, что и после 1 месяца стресса, и меньшей, чем в контроле на 46, 33 и 30%, соответственно. Уровень  $T_4$  св снижался по сравнению с его значением после 1 месяца стресса и был меньше, чем в соответствующем контроле, на 27%. Концентрация ТТГ была выше контроля на 123% и достоверно не отличалась от таковой после 1 месяца содержания крыс в переполненных клетках.

После 3-месячного стресса уровень  $T_3$  в крови – и общей, и свободной фракции – был таким же, как после 2 месяцев стресса, и меньшим по сравнению с контролем на 49 и 38%, тогда как  $T_4$  и  $T_4$  св снижался далее, в результате чего становился ниже, чем в контроле на 31 и 34%. Несмотря на это, концентрация ТТГ по сравнению с исходным уровнем не только

не возрастала, а падала на 17%, вследствие чего была на 140 % меньше по отношению к ее значению после 2 месяцев скученного содержания животных.

У крыс, получавших мерказолил в течение 1, 2 и 3 месяцев, наблюдалось прогрессирующее уменьшение концентрации йодтиронинов в крови, частоты сердечных сокращений, прироста массы тела, свидетельствующее о развитии у них гипотиреоидного состояния.

После 1 месяца применения тиреостатика концентрация  $T_3$  снижалась на 55%,  $T_4$  на 33%,  $T_3$  св на 29%,  $T_4$  св на 44%. После 2 месяцев их уровень падал далее, в результате чего был ниже, чем в контроле:  $T_3$  на 57%,  $T_4$  на 40%,  $T_3$  св на 35%,  $T_4$  св на 44%. После 3 месяцев введения мерказолила содержание  $T_4$ ,  $T_3$  св и  $T_4$  св падало еще больше, а  $T_3$  - было таким же. Поэтому по сравнению с контролем концентрация  $T_3$  была ниже на 57%,  $T_4$  на 36%,  $T_3$  св на 40%,  $T_4$  св на 42%.

После 1 месяца стресса у гипотиреоидных животных по сравнению с группой крыс, получавших мерказолил, концентрация  $T_3$  па-

Таблица 1

**Влияние тиреоидного статуса на концентрацию тиреотропного гормона (в мМЕ/л) в сыворотке крови при хроническом стрессе**

Продолжительность воздействия	Показатели		Группа животных		
			Стресс	Мерказолил и стресс	Тироксин и стресс
1 месяц	Значения	Me	0,650*	0,236 <sup>#</sup>	0,309 <sup>+</sup>
		LQ	0,525	0,228	0,275
		UQ	0,746	0,239	0,350
	Доверительный интервал	-95%	0,416	0,218	0,245
		+95%	0,899	0,246	0,415
2 месяца	Значения	Me	0,532*	0,196 <sup>+</sup>	0,335 <sup>+</sup>
		LQ	0,483	0,190	0,304
		UQ	0,885	0,212	0,351
	Доверительный интервал	-95%	0,388	0,187	0,262
		+95%	0,938	0,216	0,372
3 месяца	Значения	Me	0,198*	0,183*	0,344 <sup>+</sup>
		LQ	0,196	0,173	0,291
		UQ	0,202	0,190	0,404
	Доверительный интервал	-95%	0,186	0,170	0,285
		+95%	0,205	0,197	0,413

Примечание:  $P < 0,05$  по отношению: \* - к исходному значению; <sup>#</sup> - к стрессу без препаратов; + - к исходному значению и стрессу без препаратов.

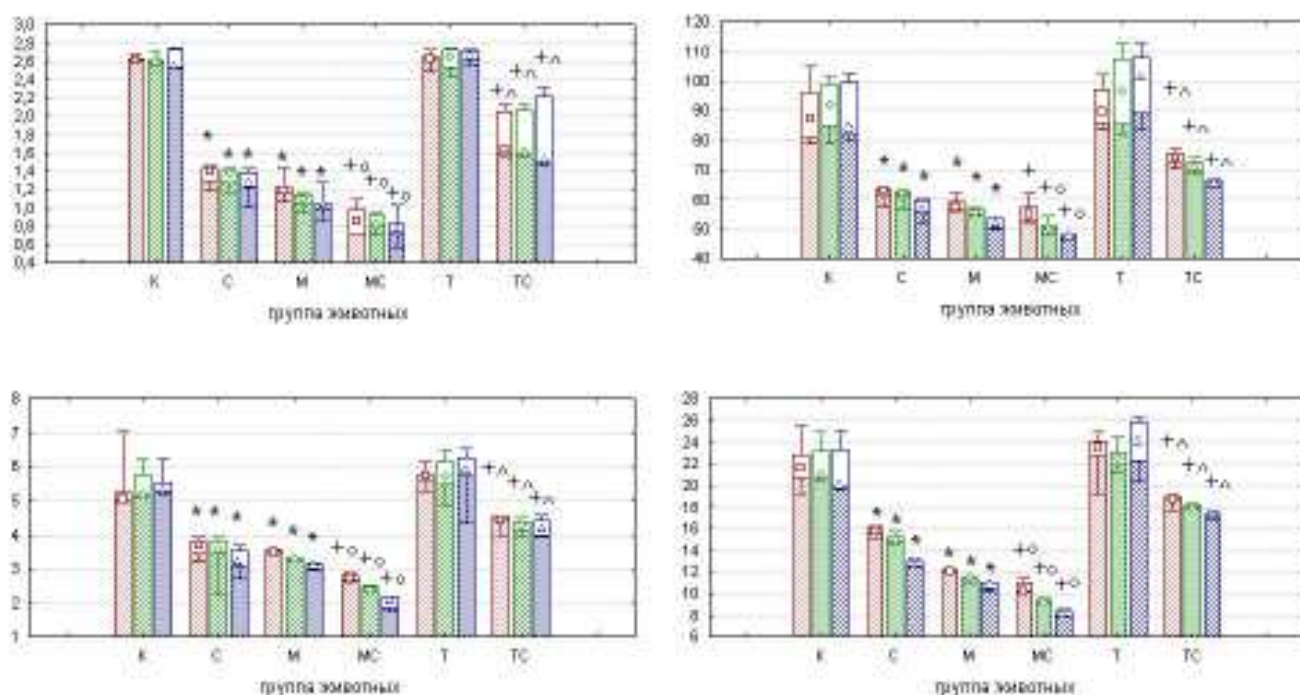


Рисунок 1. Влияние тиреоидного статуса на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови при хроническом стрессе – общий  $T_3$  в нмоль/л (А), общий  $T_4$  в нмоль/л (Б), свободный  $T_3$  в пмоль/л (В), свободный  $T_4$  в пмоль/л (Г).

Примечание. 1) данные представлены в виде графиков “Box and whisker”, где  $\square$ ,  $\diamond$ ,  $\Delta$  - медиана;

$\square$  - (LQ; UQ) - верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля;  $\pm$  - минимальное и максимальное значения.

2) продолжительность стресса:

$\square$  - 1 месяц;  $\square$  - 2 месяца;  $\square$  - 3 месяца.

3)  $P < 0,05$  по отношению: \* - к контролю; # - к стрессу без препаратов;

+ - к контролю и стрессу без препаратов;

o - к группе животных, получавших мерказолил;

^ - к группе животных, получавших тироксин.

4) обозначения групп животных: К – контроль; С – стресс; М – мерказолил; МС – мерказолил и стресс; Т – тироксин; ТС – тироксин и стресс.

дала на 12%,  $T_3$  св на 15%,  $T_4$  св на 6%,  $T_4$  - не изменялась. В результате по отношению к контролю уровни указанных гормонов были ниже на 67, 35, 44 и 50%. Несмотря на это, концентрация ТТГ не отличалась от исходной.

Через 2 и 3 месяца стресса уровни всех йодтиронинов по сравнению с нестрессированными гипотиреоидными крысами уменьшались далее, вследствие чего становились меньше, чем в контроле:  $T_3$  – на 67% после 2 и 3 месяцев стресса,  $T_4$  – на 46 и 41%,  $T_3$  св – на 51 и 59%,  $T_4$  св – на 54 и 55%. Содержание  $T_4$ ,  $T_3$  св и  $T_4$  св через 2 месяца стресса было меньшим, чем после 1 месяца, а через 3 месяца

меньшим, чем через 2 месяца. Уровень  $T_3$  был одинаковым на всем протяжении эксперимента. Концентрация ТТГ по сравнению с контролем уменьшалась: на 18% через 2 месяца, на 23% через 3 месяца и была меньше по отношению к предыдущему периоду исследования.

По отношению к стрессу без мерказолила уровни  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_3$  св и  $T_4$  св были ниже на всем протяжении исследования: на 21, 8, 19 и 23% после 1 месяца, на 21, 13, 21 и 27% после 2 месяцев, на 18, 10, 21 (для  $T_3$  св и  $T_4$  св) после 3 месяцев. Содержание ТТГ было также меньшим - на 173 и 141% после 1 и 2 месяцев стресса.

Введение тироксина в течение 1, 2 и 3 месяцев не изменяло уровень йодтиронинов в крови, частоту сердечных сокращений, прирост массы тела животных. Это позволило классифицировать примененные дозы препарата как малые или близкие к физиологическим. У крыс, подвергнутых стрессу на фоне тироксина, содержание йодтиронинов по отношению к группе животных, получавших препарат, снижалось:  $T_3$  на 38, 40 и 44%,  $T_4$  – на 17, 28 и 40%,  $T_3$  св – на 24, 26 и 31%,  $T_4$  св – на 22, 20 и 32% через 1, 2 и 3 месяца стресса. В результате по сравнению с контролем уровень  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_3$  св и  $T_4$  св в крови был меньшим: через 1 месяц стресса – на 37, 15, 12 и 13%, через 2 месяца – на 37, 23, 16 и 13%, через 3 месяца – на 39, 22, 20 и 13%. Концентрация ТТГ через 1, 2 и 3 месяца по отношению к контролю возрастала на 29, 40 и 44%. Уровень  $T_3$ ,  $T_3$  св и ТТГ был одинаковым на всех сроках эксперимента,  $T_4$  – одинаковым после 1 и 2 месяцев стресса, а через 3 месяца – меньшим, чем через 2 месяца,  $T_4$  св – через 2 месяца меньшим, чем после 1 месяца, через 3 месяца меньшим, чем через 2 месяца.

По отношению к стрессированным животным, не получавшим тироксин, содержание  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_3$  св и  $T_4$  св было большим: через 1 месяц стресса – на 9, 12, 13 и 14%, через 2 месяца – на 9, 10 и 14% ( $T_3$  св и  $T_4$  св), через 3 месяца – на 10, 9, 18 и 21%. Концентрация ТТГ после 1 и 2 месяцев эксперимента была меньшей на 143 и 83%, тогда как после 3 месяцев – большей на 61%.

По сравнению с гипотиреоидными животными, содержащимися в переполненных клетках, после стресса у получавших тироксин крыс уровень  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_3$  св и  $T_4$  св в крови был выше: через 1 месяц – на 30, 20, 32 и 37%, через 2 месяца – на 30, 23, 35 и 41%, через 3 месяца – на 28, 19, 39 и 42%. Концентрация ТТГ была также большей – на 30, 58 и 67% после 1, 2 и 3 месяцев.

### Обсуждение

Полученные нами результаты позволяют установить следующие закономерности ответной реакции гипотизарно-тиреоидной

системы на хроническое стрессовое воздействие у крыс с интактным и измененным тиреоидным статусом.

На уровне исполнительного гормонального звена системы:

1. Хронический стресс вызывает снижение концентрации в крови общих  $T_3$  и  $T_4$  и их свободных фракций, начиная с первого месяца.

2. По мере увеличения продолжительности стресса уровень  $T_3$  общего и свободного далее не уменьшается, тогда как  $T_4$  общего и свободного падает:  $T_4$  общего – после 2 месяцев скученного содержания животных,  $T_4$  свободного – после 2 и 3 месяцев. Это означает, что при хроническом стрессе сохраняется повышенный функциональный потенциал системы за счет смещения баланса тиреоидных гормонов в сторону  $T_3$ , обладающего большей физиологической активностью, что можно оценивать как приспособительную реакцию гипотизарно-тиреоидной системы.

3. Хронический стресс на фоне мерказолила по сравнению с этим воздействием у животных с интактным тиреоидным статусом развивается на фоне более низкой концентрации в крови всех йодтиронинов. При этом уменьшение уровня  $T_3$  св носит прогрессирующий характер. Это свидетельствует о том, что гипотиреоз препятствует реализации адаптивного ответа гипотизарно-тиреоидной системы на хронический стресс.

4. Малые дозы тироксина ограничивают падение концентрации йодтиронинов при длительном содержании животных в переполненных клетках, что обеспечивает более высокий уровень этих гормонов в крови по сравнению с животными, подвергнутыми такому воздействию без тироксина. При этом, в отличие от крыс, перенесших стресс на фоне мерказолила, концентрация  $T_3$  св остается одинаковой на всем протяжении эксперимента. Следовательно, близкие к физиологическим дозы тироксина обеспечивают сохранение функционального потенциала гипотизарно-тиреоидной системы при хроническом стрессе.

На уровне управляющего гормонального звена:



1. В первые 2 месяца хронического стресса реализуются механизмы, направленные на компенсацию сдвига содержания тиреоидных гормонов в крови, т.е. корректировку рабочих параметров системы – в ответ на падение концентрации йодтиронинов происходит увеличение секреции и подъем в крови уровня ТТГ.

2. После 3 месяцев скученного содержания крыс, несмотря на дальнейшее снижение концентрации в крови  $T_4$  общего и свободного, компенсаторного роста секреции и уровня ТТГ в крови не происходит. Это свидетельствует о нарушении функционирования механизма обратной связи, обеспечивающей изменение секреции ТТГ в зависимости от концентрации тиреоидных гормонов в крови.

3. При хроническом стрессе на фоне мерказолила, сопровождающемся наиболее существенным падением уровня йодтиронинов в крови, не наблюдается повышения секреции ТТГ ни в один из периодов исследования. Это указывает на более быстрое развитие дисрегуляционного процесса в механизме, контролирующем концентрацию йодсодержащих гормонов щитовидной железы, и объясняет более низкий уровень тиреоидных гормонов в крови по сравнению с таковым при стрессе без мерказолила.

4. При скученном содержании в клетках животных, получавших малые дозы тироксина, концентрация ТТГ остается повышенной на всем протяжении эксперимента, что свидетельствует о сохранении механизма обратной связи и обуславливает больший, чем после стресса без тироксина, уровень тиреоидных гормонов в крови в этих условиях.

Таким образом, начальный период хронического стрессового воздействия сопровождается снижением концентрации в крови общего и свободного  $T_3$  и  $T_4$  и адекватным возрастанием уровня ТТГ. В дальнейшем содержание  $T_3$  не изменяется, тогда как  $T_4$  уменьшается, при этом отсутствует регуляторно обусловленное повышение концентрации ТТГ. Гипотиреоз усугубляет, тогда как близкие к физиологическим дозы тироксина существенно ограничивают вызываемые длительным

скученным содержанием животных в переполненных клетках снижение уровня йодтиронинов в крови и дисбаланс его регуляции.

## Заключение

Данные результаты устанавливают новые, ранее неизвестные закономерности ответной реакции гипотизарно-тиреоидной системы в динамике длительного стрессового воздействия, влияние на неё изменений тиреоидного статуса и объясняют зависимость устойчивости организма к хроническому стрессу от тиреоидной функции организма [22].

## Литература

1. Cheng, Sh. Multiple mechanisms for regulation of the transcriptional activity of thyroid hormone receptors / Sh. Cheng // *Rev. Endocr. Metab. Disorders.* - 2000. - Vol. 1, № 1-2. - P. 9-18.
2. Dotzlaw, H. Gene regulation by thyroid hormone receptors. In *Thyroid hormone receptors: methods and protocols* / H. Dotzlaw, A. Baniahmad // Ed. A. Baniahmad. Humana Press Inc., Totowa, NJ. - 2002. - Vol. 202. - P. 109-128.
3. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability / G. Hennemann [et al.] // *Endocrine Rev.* - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 451-476.
4. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions / M. Alvarez-Dolado [et al.] // *J. Neurochem.* - 1999. - Vol. 73, № 6. - P. 2240-2249.
5. Hypothyroidism alters the expression of prostaglandin D2 synthase/beta trace in specific areas of the developing rat brain / L.F. Garcia-Fernandez [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* - 1997. - № 9. - P. 1566-1573.
6. Thyroid hormones modulate both adenosine transport and adenosine A1 receptors in rat brain / M.D. Fideu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* - 1994. - Vol. 267, № 6. - P. 1651-1656.
7. Городецкая, И.В. Значение малых доз экзогенных тиреоидных гормонов в сохранении свободнорадикального гомеостаза миокарда и тиреоидного статуса в условиях антагонистических стрессов / И.В. Городецкая, А.П. Божко // *Здравоохранение.* - 2000. - № 1. - С. 13-15.
8. Gerenova, J. Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis / J. Gerenova, V. Gadjeva // *Comparative Clin. Pathol.* - 2007. - Vol. 16, № 4. - P. 259-264.
9. Status of selenium and antioxidant enzymes of goitrous children is lower than healthy controls and nongoitrous



- children with high iodine deficiency / B.Giray [et al.] / *Biol. Trace Element Res.* - 2001. - Vol. 82, № 1-3. - P. 35-52.
10. Значение тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / И.В. Городецкая [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* - 2000. - Т. 130, № 12. - С. 617.
11. Schneider, J.J. Effect of thyroid hormone on mtHsp70 expression, mitochondrial import and processing in cardiac muscle / J.J. Schneider, D.A. Hood // *J. Endocrinol.* - 2000. - Vol. 165, № 1. - P. 9-17.
12. Short-term effects of thyroid hormones on cytoskeletal proteins are mediated by GABAergic mechanisms in slices of cerebral cortex from young rats / A. Zamoner [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol.* - 2006. - Vol. 26, № 2. - P. 209-224.
13. Mild thyroid hormones deficiency modifies benzodiazepine and mu-opioid receptor binding in rats / R. Ortiz-Butron [et al.] // *Neuropharmacol.* - 2003. - Vol. 44, № 1. - P. 111-116.
14. Bjerke, S.N. Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism / S.N. Bjerke, T. Bjoro, S.Tidsskr Heyerdahl // *Nor. Laegeforen.* - 2001. - Vol. 121, № 20. - P. 2373-2376.
15. Tejani Butt, S.M. Time course of altered thyroid states on 5 HT1A receptors and 5 HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis / S.M. Tejani Butt, J. Yang, A. Kaviani // *Neuroendocrinol.* - 1993. - Vol. 57, № 6. - P. 1011-1018.
16. Thyroid hormones affect the level and activity of nitric oxide synthase in rat cerebral cortex during postnatal development / Z. Serfozo [et al.] // *Neurochem. Res.* - 2008. - Vol. 33, № 3. - P. 569-578.
17. Малышев, И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // *Биохимия.* - 1998. - Т. 63, № 7. - С. 992-1006.
18. Chronic stress influences the immune system through the thyroid axis / G.A. Cremaschi // *Life Sci.* - Vol. 67, № 26. - P. 3171-3179.
19. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress / L.R. Frick [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2009. - Vol. 65, № 11. - P. 935-942.
20. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии. Медицина, М. 2000.
21. Tsigos, C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / C. Tsigos, G.P. Chrousos // *J. Psychosom. Res.* - 2002. - Vol. 53, № 4. - P. 865-871.
22. Городецкая, И.В. Устойчивость организма к хроническому стрессу зависит от тиреоидного статуса / И.В. Городецкая, Н.А. Корневская // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* - 2009. - Т. 8, № 3. - С. 13-20.

Поступила 08.09.2011 г.  
Принята в печать 02.12.2011 г.